

19 (HU)
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

A bejelentés napja: (22) 1980. XI. 17. (21) (2737/80)

Közzététel napja: (41) (42) 1984. III. 11.

Megjelent: (45) 1987. VI. 30.

(11)
184940

Nemzetközi osztályozás:

(51) NSZO₃
C 07 D 231/14
C 07 D 231/16



Feltalálók: (72)

Tihanyi Endre vegyész	40%
dr. Fehér Ödön vegyészmérnök,	15%
Gál Melinda vegyész,	15%
Pongó László vegyészmérnök,	5%
dr. András Ferenc orvos, Budapest	25%

Szabadalmas: (73)

Gyógyszerkutató Intézet,
Budapest

(54) Eljárás új pirazol-5-karbonsav-származékok előállítására

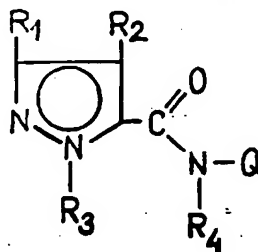
1

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás I általános képletű új pirazol-5-karbonsav származékok előállítására — ahol R_1 és R_2 egymástól eltérő csoportokat jelentenek, és jelentésük hidrogénatom, halogénatom vagy 1—4 szénatomszámú alkilcsoport, R_3 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomszámú alkil-, fenil-(1—4 szénatomos)-alkil-, helyettesítetlen, vagy 1—2 halogénatommal vagy 1—4 szénatomszámú alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, R_4 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomszámú alkil- vagy fenilcsoport, Q jelentése hidroxil-, 1—4 szénatomszámú alkil-, 3—6 szénatomszámú cikloalkil-, 1—4 szénatomszámú egyenes vagy elágazó láncú alkilidén-amino-, 5—7 szénatomszámú cikloalkilidén-amino-, helyettesítetlen, vagy 1—2 halogénatommal vagy 1—3, 1—4 szénatomszámú alkiloxicsoporttal helyettesített fenil-(1—4 szénatomos)-alkilidén-amino-, vagy $-NR_5R_6$ általános képletű csoport, ahol R_5 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomszámú alkanoilcsoport, helyettesítetlen, vagy 1—3, 1—4 szénatomszámú alkiloxicsoporttal helyettesített benzoilcsoport, R_6 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomszámú egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 5—7 szénatomszámú cikloalkil-, helyettesítetlen, vagy 1—2 halogénatommal helyettesített fenil-(1—4 szénatomos)-alkil-, he-

2

lyettesítetlen, vagy 1—2 halogénatommal és/vagy 1—3, 1—4 szénatomszámú alkilcsoporttal vagy 1 trifluor-metil csoporttal helyettesített fenilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy amennyiben R_1 jelentése metilcsoport, R_2 , R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom, Q jelentése csak N-formil-N-metil-amino-, N-formil-N-izopropil-amino-, N-formil-N-ciklohexil-amino-, N-acetil-N-metil-amino-, izopropilidén-amino- vagy benzilidén-aminocsoporttól eltérő lehet, továbbá amennyiben R_1 jelentése metilcsoport, R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése hidrogénatom, R_6 jelentése csak hidrogénatomtól, metil-, izopropil-, ciklohexil-, benzil- vagy fenilcsoporttól eltérő lehet.



184940

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek szedatio-hipnotikus és antikonvulzív hatásokkal rendelkeznek.

A találmány az I általános képlettel jellemzett új pirazol-5-karbonsav származékok előállítására vonatkozik, ahol

R_1 és R_2 egymástól eltérő csoportokat jelentenek, és jelentésük hidrogénatom, halogénatom vagy 1—4 szénatomszámú alkilcsoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomszámú alkil-, fenil-(1—4 szénatomos)-alkil-, helyettesítetlen vagy 1—2 halogénatommal vagy 1—4 szénatomszámú alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport,

R_4 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomszámú alkil- vagy fenilcsoport,

Q jelentése hidroxil-, 1—4 szénatomszámú alkil-, 3—6 szénatomszámú cikloalkil-, 1—4 szénatomszámú egyenes vagy elágazó láncú alkilidén-amino-, 5—7 szénatomszámú cikloalkilidén-amino-, helyettesítetlen vagy 1—2 halogénatommal vagy 1—3 1—4 szénatomszámú alkiloxicsoporthal helyettesített fenil-(1—4 szénatomos)-alkilidén-amino-, vagy $-NR_5R_6$ általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomszámú alkanoilcsoport, helyettesítetlen vagy 1—3 1—4 szénatomszámú alkiloxicsoporthal helyettesített benzoilcsoport,

R_6 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomszámú egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 5—7 szénatomszámú cikloalkil-, helyettesítetlen vagy 1—2 halogénatommal helyettesített fenil-(1—4 szénatomos)-alkil-, helyettesítetlen vagy 1—2 halogénatommal és/vagy 1—3 1—4 szénatomszámú alkilcsoporttal vagy 1 trifluor-metilcsoporttal helyettesített fenilcsoport

aazzal a megkötéssel, hogy amennyiben R_1 jelentése metilcsoport, R_2 , R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom, Q jelentése csak N-formil-N-metil-amino-, N-formil-N-izopropil-amino-, N-formil-N-ciklohexil-amino-, N-acetil-N-metil-amino-, izopropilidén-amino- vagy benzilidén-aminocsoporttól eltérő lehet, továbbá amennyiben R_1 jelentése metilcsoport, R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése hidrogénatom, R_6 jelentése csak hidrogénatomtól, metil-, izopropil-, ciklohexil-, benzil- vagy fenilcsoporttól eltérő lehet.

A fentieknek megfelelően R_1 és R_2 jelentése például hidrogénatom, brómatom vagy metilcsoport, R_3 jelentése például hidrogénatom, metil-, benzil-, fenil-, 2,6-diklórfenil-, Q jelentése például hidroxil-, metil-, etil-, ciklopropil-, izopropilidén-amino-, ciklohexilidén-amino-, benzilidén-amino-, 2,6-diklór-benzilidén-amino- vagy 3,4,5-trimetoxi-benzilidén-aminocsoport, R_4 jelentése például hidrogénatom, metil-, etil- vagy fenilcsoport, R_5 jelentése például hidrogénatom, formil-, acetil-, propionil- vagy 3,4,5-trimetoxi-benzoilcsoport, R_6 jelentése például hidrogénatom, metil-, izopropil-, ciklopentil-, benzil-, 2,6-diklór-benzil-, 2-klór-fenil-, 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 4-metil-fenil-, 3-trifluor-metil-fenil-, 2,3-diklór-fenil-, 2,6-diklór-fenil-, 2-klór-5-metil-fenil-, 2-klór-6-metil-fenil-, 2,6-dimetil-fenil-, 2,6-diethyl-fenil-, 2,4,6-trimetil-fenil- vagy 2-klór-4-bróm-6-metil-fenilcsoport lehet.

A fenti meghatározás szerinti I általános képletű vegyületek újak.

Az irodalomból számos pirazol-5-karbonsav származék ismeretes. Az ismert származékok egyes képviselői, mint pl. a Gazz. Chim. Ital. 9/ 1461—74 (1961)

alatt szereplők monoaminooxidáz gátló hatásúak, mások, mint például a 644 691. sz. belga szabadalmi leírás szerinti vegyületek hipoglikémiás hatást mutatnak, ismért: mások, mint például a 151 436 sz. és a 153 762 sz. magyar szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek fél-szintetikus penicillinek előállítása során nyerne felhasználást.

A találmány alapja az a felismerés, hogy az I általános képletű vegyületek értékes gyógyászati, elsősorban központi idegrendszeri hatásokkal rendelkeznek, továbbá hogy az I általános képletű vegyületek előállíthatók II, III vagy IV általános képletű vegyületekből.

Fentiek alapján a találmány tárgya eljárás az I általános képletű — ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 és Q jelentése a fenti — új pirazol-5-karbonsav származékok előállítására, amely abban áll, hogy

a) valamely II általános képletű vegyületet — ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fenti, Z pedig halogénatomot, hidroxil- vagy 1—4 szénatomszámú alkiloxicsoporthal jelent — a reakció szempontjából közömbös oldószerben vagy oldószer nélkül, adott esetben savmegkötő szer jelenlétében, valamely V általános képletű vegyülettel — ahol R_4 és Q jelentése a fenti — reagáltatjuk, vagy

b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_3 jelentése hidrogénatom, R_1 , R_2 , R_4 és Q jelentése pedig a fenti, valamely III általános képletű vegyületet — ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti — a reakció szempontjából közömbös oldószerben valamely V általános képletű vegyülettel — ahol R_4 és Q jelentése a fenti — reagáltatjuk, vagy

c) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_3 jelentése hidrogénatom, R_1 , R_2 és R_4 jelentése a fenti, Q jelentése pedig $-NR_5R_6$ általános képletű csoport — ahol R_5 és R_6 jelentése a fenti — valamely IV általános képletű vegyületet — ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_6 jelentése a fenti — vagy önmagában, vagy valamely, a reakció szempontjából közömbös oldószerben, adott esetben savmegkötő jelenlétében, egy VI általános képletű szerves savval — amelyben R_3 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomszámú alkilcsoport, fenilcsoport vagy 1—3 (1—4 szénatomszámú) alkiloxicsoporthal helyettesített fenilcsoport — vagy annak valamely észterével, anhidridjével vagy savkloridjával reagáltatjuk, vagy

d) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, ahol Q jelentése 1—4 szénatomszámú egyenes vagy elágazó láncú alkilidén-amino-, 5—7 szénatomszámú cikloalkilidén-amino-, helyettesítetlen vagy 1—2 halogénatommal, vagy 1—3, 1—4 szénatomszámú alkiloxicsoporthal helyettesített fenil-(1—4 szénatomos)-alkilidén-aminocsoport, vagy $-NR_5R_6$ általános képletű csoport — ahol R_3 jelentése hidrogénatom, R_4 jelentése pedig 1—4 szénatomszámú egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 5—7 szénatomszámú cikloalkil-, helyettesítetlen vagy 1—2 halogénatommal helyettesített fenil-(1—4 szénatomos)-alkilcsoport, továbbá R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti — valamely IV általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti, R_6 pedig hidrogénatomot jelent, valamely, a reakció szempontjából közömbös oldószerben vagy oldószer nélkül egy VII általános képletű vegyülettel — ahol 4—6 — vagy egy VIII általános képletű vegyülettel — ahol R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomszámú alkilcsoport, R_{10} jelentése pedig 1—4 szénatomszámú alkil-

fenil-, vagy 1—2 halogénatommal vagy 1—3, 1—4 szénatomszámú alkiloxicsopottal helyettesített fenilcsoport — reagáltatjuk, majd az így kapott terméket adott esetben egy komplex fémhidriddel redukáljuk.

A találmány szerinti a) eljárásnak egy előnyös kivételi módja szerint abban az esetben, ha valamely II általános képletű vegyületben Z halogénatomot jelent, R₁, R₂ és R₃ jelentése pedig a fenti, úgy járunk el, hogy valamely, az acilezéseknél általában használatos oldószerben, előnyösen dioxánban, tetrahydrofuránban vagy piridinben, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, célszerűen szobahőmérsékleten, savmegkötő anyag, célszerűen valamely tercier amin, mint például trietilamin vagy piridin jelenlétében, vagy az V általános képletű vegyület — ahol R₄ és Q jelentése a fenti — legalább egy mól feleslegét használva hajtjuk végre a reakciót. A végterméket az oldószer lepárlása után nyert maradék, vagy a reakcióelegy vízzel való elkeverését követően kapott szuszpenzió szűrése után nyert anyag vizes mosásával nyerjük ki és kristályosítással tisztítjuk.

Amennyiben a kiindulási II általános képletű vegyületben Z jelentése hidroxilcsoport, R₁, R₂ és R₃ jelentése pedig a fenti, a reakciót valamely vízelvonó tulajdonságú vegyület, célszerűen N,N'-diklohexil-karbo-diimid jelenlétében, valamely apoláros oldószerben, célszerűen diklórmétánban, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, célszerűen szobahőmérsékleten hajtjuk végre. A végterméket a reakcióelegy szűrése után nyert oldatból extrahálással és bepárlással nyerjük ki, majd kristályosítással tisztítjuk.

Ha a kiindulási II általános képletben Z alkiloxicsopottot jelent, R₁, R₂ és R₃ jelentése pedig a fenti, célszerűen úgy járunk el, hogy valamely alkanolban, előnyösen metanolban vagy etanolban vagy oldószer nélkül, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, célszerűen a forrás hőmérsékletén hajtjuk végre a reakciót. A végterméket a reakcióelegy bepárlása után nyerjük és kristályosítással tisztítjuk.

A találmány szerinti b) eljárásnak egy előnyös kivételi módja szerint úgy járunk el, hogy valamely III általános képletű vegyületet — ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti — valamely apoláros oldószerben, például egy klórozott szénhidrogénben, célszerűen diklórmétánban vagy kloroformban vagy ezek keverékében, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, célszerűen a forrás hőmérsékletén, egy V általános képletű vegyülettel — ahol R₄ és Q jelentése a fenti — reagáltatunk. A végterméket szűréssel különítjük el és kristályosítással tisztítjuk.

A találmány szerinti c) eljárás szerint előnyösen úgy járunk el, hogy valamely IV általános képletű vegyületet — ahol R₁, R₂, R₃, R₄ és R₆ jelentése a fenti — oldószer nélkül vagy valamely, az acilezéseknél általában használatos oldószerben, mint például dioxánban, tetrahydrofuránban vagy piridinben egy VI általános képletű szerves savval — amelynek képletében R₈ jelentése a fenti — vagy annak valamely észterével, savanhidridjével vagy savkloridjával, adott esetben savmegkötő szer, célszerűen valamely tercier amin, mint például trietilamin vagy piridin jelenlétében, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten reagáltatjuk. A végterméket a reakcióelegy bepárlásával vagy vízzel való elkeverését követő szűréssel nyert anyag, kívánt esetben valamely alkoholban, célszerűen etanolban történő

forralásával — az alkohol lepárlása után — nyerjük és kristályosítással tisztítjuk.

A találmány szerinti d) eljárás szerint előnyösen úgy járunk el, hogy valamely IV általános képletű vegyületet — ahol R₁, R₂, R₃ és R₄ jelentése a fenti, R₆ pedig hidrogénatomot jelent — egy VII általános képletű vegyülettel — ahol n jelentése a fenti — vagy egy VIII általános képletű vegyülettel — ahol R₉ és R₁₀ jelentése a fenti — valamely 1—4 szénatomszámú alkanolban, mint például metanolban, vagy a VII, illetve a VIII általános képletű vegyület feleslegében 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten reagáltatjuk. A kapott elegyből a végterméket szűréssel különítjük el, vagy pedig kívánt esetben a szűréssel elkülönített terméket egy 1—4 szénatomszámú alkanolban, mint például metanolban valamely komplex fémhidriddel, előnyösen nátrium-bórhidriddel redukáljuk, majd a kapott elegyből a végterméket bepárlás segítségével kinyerjük és kristályosítással tisztítjuk.

A II általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert módon előállíthatók (153 762 sz. magyar és 644 691 sz. belga szabadalmi leírás).

A III általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert módon előállíthatók (Chem. Ber. 61, 2408).

A IV általános képletű vegyületek újak, kivéve azokat, amelyek képletében R₁ jelentése metilcsoport, R₂, R₃ és R₄ jelentése hidrogénatom, és R₆ jelentése hidrogénatom, metil-, izopropil-, ciklohexil-, benzil- vagy fenilcsoport. A IV általános képletű vegyületek az a) vagy b) eljárásváltozat szerint állíthatók elő.

Az V általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert módon állíthatók elő (Houben—Weyl: Methoden der Organischen Chemie, 4. kiadás, 10/2. kötet 1. és 169. old., valamint 11/1 kötet 1. old.).

A VII és VIII általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert módon állíthatók elő (Houben—Weyl: Methoden der Organischen Chemie 4. kiadás 7/2a kötet).

A találmány szerinti eljárással előállítható új I általános képletű vegyületek meglepő módon értékes központi idegrendszeri, elsősorban szedato-hipnotikus és antikonvulzív hatásokkal rendelkeznek.

Néhány I általános képletű vegyület Irwin-féle módszerrel (lásd: Screening Methods in Pharmacology; Ed. R.A. Turner 30. oldal, Academic Press, New York; 1965) mért szedato-hipnotikus hatását az I. táblázatban mutatjuk be.

I. táblázat

Állatfaj: patkány (p.o.dózis: 50 mg/kg)

Vegyület	Hexobarbital-Na narkózispoten- cirozás (%)
3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav- -[N'-(2-klór-fenil)]-hidrazid	+400%
3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav- -[N'-(3-klór-fenil)]-hidrazid	+360%
3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav- -[N'-(4-klór-fenil)]-hidrazid	+400%
3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav- -[N'-(2,6-diklór-fenil)]-hidrazid	+1000%
3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav- -[N'-(2,3-diklór-fenil)]-hidrazid	+320%

I. táblázat folytatása

Vegyület	Hexobarbitál-Na narkózispoten- círozis (%)
3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav- -[N'-(2-klór-6-metil-fenil)]-hidrazid	+2100%
3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav- -[N'-(2,6-dimetil-fenil)]-hidrazid	+1200%
3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav- -[N'-(2,6-dietil-fenil)]-hidrazid	+524%
3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav- -[N'-(2,4,6-trimetil-fenil)]-hidrazid	+340%
NITRAZEPAM ^R (2,3-dihidro-7-nitro- -1H-1,4-benzodiazepin-2-on)	+180%
GLUTHETIMID ^R (3-fenil-3-etil-2,6- -dioxopiperidin)	+259%

Néhány I általános képletű vegyület antikonvulzív hatását Swinyard és mtsai módszere szerint (lásd: J. Pharm. and Exp. Ther. 106, 319, 1952) mérve a II. táblázat szemlélteti.

II. táblázat

Állatfaj: egér

Vegyület	Elektrosokk görcsgetetés ED ₅₀ (ög/kg), i. p.
3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav- -[N'-(2-klór-fenil)]-hidrazid	20
3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav- -[N'-(2,6-diklór-fenil)]-hidrazid	26
3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav- -[N'-(2-klór-6-metil-fenil)]-hidrazid	30
3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav- -[N'-(2,6-dimetil-fenil)]-hidrazid	20
PHENURON ^R [(fenil-acetil)-karbamid]	35

A táblázatokból kitűnik, hogy a vegyületek szedatohipnotikus hatása, valamint antikonvulzív hatása eléri, esetenként pedig túlhaladja a jelenleg gyógyszerként használt vegyületek hatékonyságát.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

1-Fenil-4-metil-1H-pirazol-5-il-formhidroxámsav

1,39 g hidroxilamin-hidroklorid, 10 ml száraz tetrahidrofuran és 3,2 ml piridin elegyéhez erőteljes keverés mellett 2,2 g 1-fenil-4-metil-1H-pirazol-5-karbonsav-klorid 10 ml száraz tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük 20–25 °C-on, 30 perc alatt. A reakcióelegyet ezután még 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 10 percen át forraljuk. Az elegy bepárlása után kapott maradékot 10 ml vízzel elkeverjük és a szuszpenzió pH-ját sósavval 4-re állítjuk be. A kivált kristályokat szűrjük, vízzel mossuk, majd szárítás után metanolból átkristályosítjuk. Hozam: 1,43 g (66%), op.: 188–190 °C.

2. példa

N,N-Dietil-1-(2,6-diklór-fenil)-4-metil-1H-pirazol-5-karboxamid

2,9 g 1-(2,6-diklór)-fenil-4-metil-1H-pirazol-5-karbonsav-klorid 10 ml száraz dioxánnal készült oldatát 30 perc alatt szobahőmérsékleten, keverés mellett becsepegtetjük 1,83 g dietil-amin 10 ml száraz dioxánnal készült oldatába. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 200 ml vízbe öntjük. Az olajosan kiváló terméket eldörzsöljük, az így nyert kristályokat szűrjük, majd háromszor 10 ml vízzel, egyszer 10 ml 10%-os sósavval, kétszer 10 ml vízzel, egyszer 10 ml 10%-os nátriumkarbonáttal és végül háromszor 20 ml vízzel mossuk. A kapott kristályokat nedvesen metanol–víz elegyből átkristályosítjuk. Hozam: 1,96 g (60%), op.: 100–102 °C.

3. példa

1-Benzil-3-metil-1H-pirazol-5-karbonsav-(N-fenil-N'-benzilidén)-hidrazid

1,96 g benzilfenilhidrazont 5 ml piridinben oldunk, jeges vízzel lehűtjük és keverés közben hozzácsepegtetjük 2,35 g 1-benzil-3-metil-1H-pirazol-5-karbonsav-klorid 10 ml piridines oldatát. Jeges-vizes hűtés mellett 2 órán át, majd szobahőmérsékleten még két órán át kevertetjük. Az elegyet bepároljuk és a maradékot 10 ml vízzel elkeverjük. Az olajosan kiváló anyagot eldolgozzuk, a kapott kristályokat szűrjük, majd etanolból átkristályosítjuk. Hozam: 2,2 g (56%), op.: 132–133 °C.

4. példa

1-(2,6-Diklór-fenil)-4-metil-1H-pirazol-5-karbonsav-[N'-(2-klór-6-metil-fenil)]-hidrazid

1,57 g 2-klór-6-metil-fenilhidrazin, 10 ml száraz tetrahidrofuran és 2,4 ml piridin elegyéhez szobahőmérsékleten 3,1 g 1-(2,6-diklór)-fenil-4-metil-1H-pirazol-5-karbonsav-klorid 15 ml száraz tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük fél óra alatt. Az elegyet még 5 órán át kevertetjük, majd egy éjszakán át állni hagyjuk. A reakcióelegy bepárlása után nyert maradékot vízzel elkeverjük; majd a kivált kristályokat szűrjük, és háromszor 10 ml vízzel, kétszer 10 ml 10%-os nátriumkarbonáttal, végül háromszor 10 ml vízzel mossuk. A szárítás után nyert anyagot etanolból átkristályosítjuk. Hozam: 2,97 g (72,4%), op.: 187–188,5 °C.

5. példa

3(5),N-Dimetil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-hidrazid

1,26 g 3(5)-metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav, 0,46 g metilhidrazin, 2,06 g N,N'-diciklohexil-karbodiimid és 25 ml diklórmétán elegyét 2 órán át forraljuk. Az elegy lehűlése után a szuszpenziót szűrjük, és a szüredéket háromszor 5 ml diklórmétánnal mossuk. A kapott diklórmétános oldatot háromszor 10 ml vízzel extraháljuk.

Az egyesített vizes fázisokat háromszor 10 ml éterrel mossuk, majd a vizes részt bepároljuk. A kapott olajat éterrel eldörzsölve kristályos anyaghoz jutunk, amelyet alkohol és n.hexán elegyből átkristályosítunk. Hozam: 1,09 g (71%), op.: 109—111 °C.

6. példa

1,3,N'-Trimetil-1H-pirazol-5-karbonsav-hidrazid

1,68 g 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-karbonsav-etilészter és 0,92 g metilhidrazin elegyét 7 órán át forraljuk. A reakcióelegyet bepároljuk, majd a maradékot 30 ml víz és 10 ml kloroform között osztjuk meg. A vizes fázist még kétszer 10 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített kloroformos fázisokat szárítás után bepároljuk, és a maradékot éter és n.hexán elegyből kristályosítjuk. Hozam: 0,95 g (57%), op.: 81—83 °C.

7. példa

4-Metil-1H-pirazol-5(3)-il-formhidroxámsav

7,7 g 4-metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-etilészter, 6,95 g hidroxilamin-hidroklorid, 8,8 g nátrium-metilát és 120 ml metanol elegyét 6 órán át forraljuk. A reakcióelegyet ezután szárazra pároljuk, majd a maradékot 60 ml vízben felvesszük és háromszor 10 ml kloroformmal extraháljuk. A vizes fázist mintegy felére pároljuk, és a pH-t 7-re állítjuk be. A 0 °C-ra lehűtött elegyből kikristályosodott terméket szűrővel elkülönítjük, és háromszor 5 ml jeges vízzel mossuk. Hozam: 8,32 g (54%), op.: 192—194 °C.

8. példa

3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(2,6-dimetil-fenil)]-hidrazid

1,08 g 4,9-dioxo-2,7-dimetil-4,9-dihidro-dipirazolo-[1,5-a,1',5'-d]pirazin, 2,04 g 2,6-dimetil-fenil-hidrazin és 20 ml diklórmétán elegyét keverés mellett 3 órán át forraljuk. Lehűlés után a kristályokat kiszűrjük a szuszpenzióból és háromszor 3 ml diklórmétánnal mossuk, majd szárítás után etanolból átkristályosítjuk. Hozam: 1,83 g (75%), op.: 214—216 °C.

9. példa

4-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-(N'-formil-N'-metil)-hidrazid

1,54 g 3(5)-metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-(N'-metil)-hidrazidot 7 ml 85%-os hangyasavban 3 órán át forralunk, majd a reakcióelegy pH-ját 50%-os vizes

nátrium-hidroxiddal semlegesre állítjuk be. A kivált terméket szűrjük, és vízből átkristályosítjuk. Hozam: 0,82 g (45%), op.: 144—146 °C.

10. példa

3(5),N-Dimetil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)]-hidrazid

1,54 g 3(5),N-dimetil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-hidrazid, 10 ml száraz dioxán és 3,2 ml piridin elegyében szobahőmérsékleten keverés közben belecsepegtetjük 4,8 g 3,4,5-trimetoxi-benzoil-klorid 5 ml dioxánnal készült oldatát. Ezután az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 30 percen át gyengén forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot 15 ml vízzel elkeverjük, a kapott kristályokat szűrjük, kétszer 10 ml vízzel, háromszor 10 ml 10%-os nátriumkarbonáttal, majd háromszor 10 ml vízzel mossuk és megszáritjuk. A szárítás után kapott anyagot etanolból átkristályosítjuk. Hozam: 1,64 g (47%), op.: 184—186 °C.

11. példa

3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(2,6-diklór-benzilidén)]-hidrazid

1,4 g 3(5)-metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-hidrazidot 50 ml metanolban oldunk, majd szobahőmérsékleten 2,0 g 2,6-diklór-benzaldehidet adunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, ezután 0 °C-ra hűtjük, és a kivált kristályokat szűrjük, majd háromszor 3 ml 0 °C-os metanollal átmoszuk és metanolból átkristályosítjuk. Hozam: 2,23 g (75%), op.: 232—234 °C.

12. példa

3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(2,6-diklór-benzil)]-hidrazid

2,97 g 3(5)-metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(2,6-diklór-benzilidén)]-hidrazid, 70 ml metanol és 0,8 g nátrium-bórhidrid elegyét 30 percen át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd az elegyhez hozzáadunk még 0,8 g nátrium-bórhidridet és további 1 órán át kevertetjük. Ezután az oldat pH-ját ecetsavval 7-re állítjuk be, majd szárazra pároljuk és a maradékot 10 ml vízzel eldörzsöljük. A kivált kristályokat szűrjük és háromszor 7 ml vízzel átmoszuk, majd szárítás után metanolból átkristályosítjuk. Hozam: 2,18 g (73%), op.: 205—207 °C.

Az 1—12. példákban ismertetett eljárásokkal a III. táblázatban felsorolt I általános képletű vegyületeket állítottuk elő.

III. táblázat

Példa-szám	A vegyület neve	Op. (C*)
13.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-il-formhidroxámsav	182 (boml.)
14.	1-(2,6-Diklór-fenil)-4-metil-1H-pirazol-5-il-formhidroxámsav	158 (boml.)
15.	N,N-Dimetil-1-(2,6-diklór-fenil)-4-metil-1H-pirazol-5-karboxamid	123—124
16.	N-Ciklopropil-1-(2,6-diklór-fenil)-4-metil-1H-pirazol-5-karboxamid	186—187
17.	N-Ciklopropil-1-(2,6-dimetil-fenil)-4-metil-1H-pirazol-5-karboxamid	149—151
18.	1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-karbonsav-hidrazid	159—160
19.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(2,6-diklór-fenil)]-hidrazid	232—234
20.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(2-klór-6-metil-fenil)]-hidrazid	211—212
21.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(4-klór-fenil)]-hidrazid	209—210
22.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(3-klór-fenil)]-hidrazid	185—187
23.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(2-klór-fenil)]-hidrazid	198—199
24.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(4-metil-fenil)]-hidrazid	193—195
25.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(3-trifluor-metil-fenil)]-hidrazid	197—199
26.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(2-metil-5-klór-fenil)]-hidrazid	265—267
27.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(2,3-diklór-fenil)]-hidrazid	212—213
28.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(2,6-dietil-fenil)]-hidrazid	149—150
29.	4-Bróm-3(5)-metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(4-bróm-2-klór-6-metil-fenil)]-hidrazid	267—269
30.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(4-bróm-2-klór-6-metil-fenil)]-hidrazid	238—240
31.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(2,4,6-trimetil-fenil)]-hidrazid	226—228
32.	4-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(2-klór-6-metil-fenil)]-hidrazid	212—213
33.	3(5),N,N'-Trimetil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-hidrazid	87—89
34.	4,N'-Dimetil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-hidrazid	114—116
35.	1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-karbonsav-[N'-izopropil]-hidrazid	84—85
36.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-benzil-N'-formil]-hidrazid	163—165
37.	3(5),N-Dimetil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-acetyl]-hidrazid	129—131
38.	3(5),N,N'-Trimetil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-acetyl]-hidrazid	130—131
39.	1,3,N'-Trimetil-1H-pirazol-5-karbonsav-[N'-acetyl]-hidrazid	145—147
40.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-ciklopentil]-hidrazid	140—142
41.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(2,6 diklór-fenil)-N'-formil]-hidrazid	227—229
42.	1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-karbonsav-[N'-acetyl-N'-izopropil]-hidrazid	172—174
43.	3(5),N'-Dimetil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-propionil]-hidrazid	227—229
44.	3(5),N'-Dimetil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-hidrazid	191—193
45.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-hidrazid	259—260
46.	1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-karbonsav-[N'-izopropilidén]-hidrazid	166—168
47.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-ciklohexilidén]-hidrazid	246—248
48.	3(5),N-Dimetil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-benzilidén]-hidrazid	136—138
49.	3(5)-Metil-1H-pirazol-5(3)-karbonsav-[N'-(3,4,5-trim:toxi-benzilidén)]-hidrazid	247—249

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás I általános képletű új pirazol-5-karbonsav származékok előállítására — ahol

R_1 és R_2 egymástól eltérő csoportokat jelentenek, és jelentésük hidrogénatom, halogénatom vagy 1—4 szénatomszámú alkilcsoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomszámú alkil-, fenil-(1—4 szénatomos)-alkil-, helyettesítetlen, vagy 1—2 halogénatommal vagy 1—4 szénatomszámú alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport,

R_4 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomszámú alkil- vagy fenilcsoport,

Q jelentése hidroxil-, 1—4 szénatomszámú alkil-, 3—6 szénatomszámú cikloalkil-, 1—4 szénatomszámú egyenes vagy elágazó láncú alkilidén-amino-, 5—7 szénatomszámú cikloalkilidén-amino-, helyettesítetlen, vagy 1—2 halogénatommal vagy 1—3, 1—4 szénatomszámú alkiloxicsoporttal helyettesített fenil-(1—4 szénatomos)-alkilidén-amino-, vagy — NR_5R_6 általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomszámú alkil-, helyettesítetlen, vagy 1—3 1—4 szénatomszámú alkiloxicsoporttal helyettesített benzilcsoport,

R_6 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomszámú egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 5—7 szénatomszámú cikloalkil-, helyettesítetlen, vagy 1—2 halogénatommal helyettesített fenil-(1—4 szénatomos)-alkil-, helyettesítetlen, vagy 1—2 halogénatommal és/vagy 1—3 1—4 szénatomszámú alkilcsoporttal vagy 1 trifluorometilcsoporttal helyettesített fenilcsoport (mely esetben a helyettesítők száma legfeljebb 5), azzal a megkötéssel, hogy amennyiben R_1 jelentése metilcsoport, R_2 , R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom, Q jelentése csak N-formil-N-metil-amino-, N-formil-N-izopropil-amino-, N-formil-N-ciklohexil-amino-, N-acetyl-N-metil-amino-, izopropilidén-amino- vagy benzilidén-amino-csoporttól eltérő lehet, továbbá amennyiben R_1 jelentése metilcsoport, R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése hidrogénatom, R_6 jelentése csak hidrogén-

atomtól, metil-, izopropil-, ciklohexil-, benzil- vagy fenilcsoporttól eltérő lehet, azzal jellemezve, hogy

a) valamely II általános képletű vegyületet — ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fenti, Z pedig halogénatomot, hidroxil- vagy 1—4 szénatomszámú alkiloxicsoprotot jelent — a reakció szempontjából közömbös oldószerben vagy oldószer nélkül, adott esetben savmegkötőszer jelenlétében, valamely V általános képletű vegyülettel — ahol R_4 és Q jelentése a fenti — reagáltatjuk, vagy

b) olyan I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol R_3 jelentése hidrogénatom, R_1 , R_2 és R_4 és Q jelentése pedig a fenti, valamely III általános képletű vegyületet — ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti — a reakció szempontjából közömbös oldószerben valamely V általános képletű vegyülettel — ahol R_4 és Q jelentése a fenti — reagáltatjuk, vagy

c) olyan I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol R_3 jelentése hidrogénatom és R_1 , R_2 és R_4 jelentése a fenti, Q jelentése pedig $-NR_5R_6$ ált. képletű csoport — ahol R_5 és R_6 jelentése a fenti — valamely IV általános képletű vegyületet — ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_6 jelentése a fenti — önmagában, vagy valamely, a reakció szempontjából közömbös oldószerben, adott esetben savmegkötőszer jelenlétében, egy VI általános képletű szerves savval — amelyben R_6 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomszámú alkilcsoport, fenilcsoport vagy 1—3 (1—4 szénatomszámú) alkiloxicsoprottal helyettesített fenilcsoport — vagy annak valamely észterével, anhidridjével vagy savkloridjával reagáltatjuk, vagy

d) olyan I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol Q jelentése 1—4 szénatomszámú egyenes vagy elágazó láncú alkilidén-amino-, 5—7 szénatomszámú cikloalkilidén-amino-, helyettesítetlen, vagy 1—2 halogénatommal, vagy 1—3 1—4 szénatomszámú alkiloxicsoprottal helyettesített fenil-(1—4 szénatomos)-alkilidén-aminocsoport, vagy $-NR_5R_6$ általános képletű csoport — ahol R_5 jelentése hidrogénatom, R_6 jelentése pedig 1—4 szénatomszámú egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 5—7 szénatomszámú cikloalkil-, helyettesítetlen, vagy 1—2 halogénatommal helyettesített fenil-(1—4 szénatomos)-alkilcsoport, továbbá R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti — valamely IV általános képletű vegyületet — ahol R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti, R_6 pedig hidrogénatomot jelent — valamely, a reakció szempontjából közömbös oldószerben vagy oldószer nélkül egy VI. általános képletű vegyülettel — ahol $n=4-6$ — vagy egy VIII általános képletű vegyülettel — ahol R_9 jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomszámú alkilcsoport, R_1' jelentése pedig 1—4 szénatomszámú alkil-, fenil- vagy 1—2 halogénatommal vagy 1—3 1—4 szénatomszámú alkiloxicsoprottal helyettesített fenilcsoport — reagáltatjuk, majd az így kapott terméket adott esetben egy komplex fémhidriddel redukáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy egy olyan II általános képletű vegyületet, amelynek képletében Z halogénatomot jelent, valamely, az acilezéseknél általában használatos szerves oldószerben, mint például dioxánban, tetrahidrofuranban vagy piridinben, savmegkötőként

valamely tercier amint használva reagáltatunk az V általános képletű — ahol R_4 és Q jelentése a fenti — vegyülettel.

3. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy savmegkötő anyagként az V általános képletű vegyület — ahol R_4 és Q jelentése a fenti — legalább 1 mol feleslegét használjuk.

4. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy egy olyan II általános képletű vegyületet, amelynek képletében Z hidroxilcsoportot jelent, apoláros oldószerként diklórmétánt, vízelvonó katalizátorként N,N' -diciklohexil-karbondiimidet használva reagáltatunk az V általános képletű — ahol R_4 és Q jelentése a fenti — vegyülettel.

5. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja azzal jellemezve, hogy egy olyan II általános képletű vegyületet, amelynek képletében Z alkiloxicsoprotot jelent, valamely rövidszénláncú alkanolban reagáltatunk az V általános képletű — ahol R_4 és Q jelentése a fenti — vegyülettel.

6. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy egy olyan II általános képletű vegyületet, amelynek képletében Z alkiloxicsoprotot jelent, oldószer nélkül, olyan V általános képletű vegyülettel, ahol R_4 és Q jelentése a fenti, reagáltatunk.

7. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót 0°C és az elegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

8. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót klórozott szénhidrogénben vagy ilyen oldószerek keverékében hajtjuk végre.

9. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót oldószer nélkül hajtjuk végre.

10. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy oldószerként dioxánt, tetrahidrofuránt vagy piridint, savmegkötőszereként pedig tercier amint használunk.

11. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót 0°C és az elegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

12. Az 1. igénypont szerinti d) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót valamely 1—4 szénatomszámú alkanolban hajtjuk végre.

13. Az 1. igénypont szerinti d) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót a VII vagy a VIII általános képletű — ahol n , R_9 és R_{10} jelentése a fenti — vegyületet oldószerként használva hajtjuk végre.

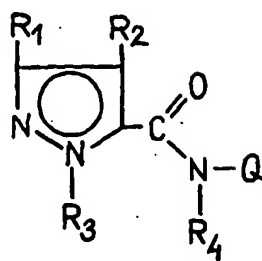
14. Az 1. igénypont szerinti d) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a komplex fémhidrides redukciót rövidszénláncú alkanolban hajtjuk végre.

15. Az 1. igénypont szerinti d) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót 0°C és az elegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

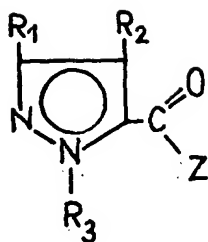
16. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására az-
zal jellemezve, hogy az 1—15. igénypontok bármelyike
szerint előállított egy vagy több I általános képletű ve-
gyületet — ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és Q jelentése a fenti —
adott esetben egyéb, az I általános képletű vegyületek-

5 kel szinergizmust nem mutató, gyógyászati hatású ve-
gyületekkel és/vagy gyógyszerészeti segédanyagokkal
együtt a gyógyszerkészítésben szokásos módon tab-
letta, kapszula, kúp, injekciós oldat, és hasonló készit-
mények alakjában gyógyszerre alakítunk.

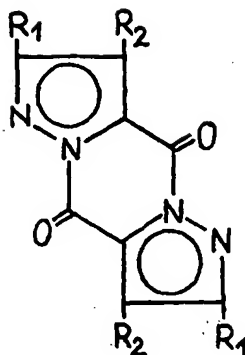
I rajz



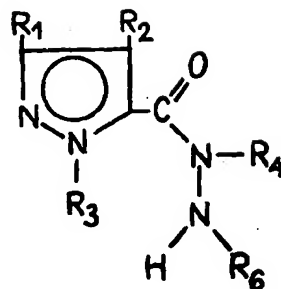
I



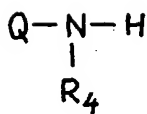
II



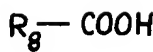
III



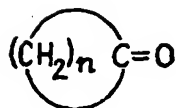
IV



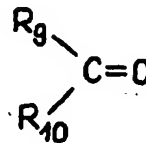
V



VI



VII



VIII

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.